

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Directeur de thèse : Dr R. MARTIN-DU PAN, privat-docent

**Contribution à l'étude de la
maladie fibro-kystique du pancréas
(dysporie de Glanzmann
ou
« mucoviscidosis » de Farber)**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Athanasios Steleanos LUSSOS

de

New York

N° 2441

GENÈVE

MÉDECINE ET HYGIÈNE

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552322_0010

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. Pierre GAUTIER

Directeur de thèse : Dr R. MARTIN-DU PAN, privat-docent

**Contribution à l'étude de la
maladie fibro-kystique du pancréas
(dysporie de Glanzmann
ou
«mucoviscidosis» de Farber)**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Athanasios Steleanos LUSSOS

de

New York

N° 2441



**GENÈVE
MÉDECINE ET HYGIÈNE**

1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 décembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2441

Que Monsieur le Professeur Pierre Gautier, qui nous enseigna la pédiatrie à l'Université de Genève, ainsi que le Docteur Raymond Martin-Du Pan, qui dirigea ce travail, trouvent ici l'expression de notre sincère gratitude.

A MA FEMME

INTRODUCTION

La maladie fibro-kystique du pancréas est une nouvelle venue dans le domaine de la pédiatrie, si l'on excepte la première observation de DE LA JAEMBLAY (2) qui est de 1852, ce n'est en effet qu'en 1905 que LANDSTEINER (1) publia la première description anatomo-pathologique d'un cas chez un nouveau-né de 5 jours associé à un iléus méconial de l'iléon et de la valvule iléo-cascale dont l'enfant mourut.

En 1913, GARROD et HURTLEY (3) mentionnent pour la première fois l'existence d'une pneumopathie grave chez un enfant souffrant d'un syndrome coeliaque.

PARMELEE (4), en 1935, décrit la fibrose kystique du pancréas comme un sous-type du syndrome coeliaque.

FANCONI, UHLINGER et KNAUER (5), en 1936, décrivent deux cas de syndrome coeliaque avec bronchectasies accompagnant des lésions de pancréatite fibro-kystique.

C'est à DOROTHY ANDERSEN qu'est due la première publication d'envergure sur l'anatomo-pathologie et les symptômes cliniques de 49 cas dont 22 personnels, de fibrose cystique du pancréas (6).

Jusqu'alors le diagnostic n'était le plus souvent posé qu'à l'autopsie; depuis lors la maladie mieux connue est habituellement diagnostiquée du vivant de l'enfant qui peut en outre être soumis à une thérapeutique rationnelle capable d'améliorer le pronostic jadis désespéré à plus ou moins brève échéance, surtout depuis l'introduction des antibiotiques dans le traitement des complications pulmonaires souvent fatales. Les examens de laboratoire permettent en outre de déceler plus précocement la lésion pancréatique et d'y remédier par les ferments dont l'absence entraîne une hypotherpsie qui est à l'origine de la moindre résistance que ces enfants présentent aux maladies infectieuses des voies respiratoires, dont dépend en définitive le pronostic.

C'est dire l'importance d'une connaissance approfondie de l'évolution, des éléments de diagnostic et des possibilités thérapeutiques de cette maladie qui prête à confusion avec plusieurs syndrômes digestifs ou respiratoires et dont la négligence est le plus souvent fatale à l'enfant.

La maladie a reçu diverses désignations selon les caractères sur lesquels la nomenclature attire en particulier l'attention. Citons entre autres, parmi les plus fréquemment employés:

Stéatorrhée congénitale familiale (GARROD et HURTLEY, 1913),
Mucoviscidosis (FARBER, 1945), (7). (3).
Pancreatic fibrosis (MAY et LOWE, 1948), (8).
Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris
(GLANZMANN, 1946), (9).

La maladie, si elle est peu commune, n'est toutefois pas rare: LOWE, MAY et REED, dans une étude statistique estime sa fréquence à 1/100 à 1/10.000 (10). BODIAN (11) qui l'estime à 1 à 3.000 considère qu'elle représente environ le 4% de la mortalité infantile. DOROTHY ANDERSEN (12), rencontra les lésions de fibrose kystique du pancréas dans 3% des autopsies d'enfants à New York. Cette affection atteint 1,7/1000 des enfants et jusqu'à 4,8% des enfants hospitalisés selon FARBER qui observa en outre le syndrome dans 3,6% des 2959 autopsies pratiquées entre 1933 et 1948.

La maladie se rencontre en Europe, en Australie, en Afrique du Sud, à Puerto Rico, au Canada et ailleurs encore. Elle atteint toutes les couches de la population. Les caucasiens sont le plus fréquemment atteints si l'on considère le facteur racial. On a décrit quelques cas chez des nègres, peu chez les juifs, pas chez les asiatiques.

La maladie frappe les enfants des deux sexes également.

Le caractère familial de la maladie a tôt frappé les observateurs: en effet, on connaît une famille dans laquelle 6 enfants sur 8 moururent en bas âge de broncho-pneumonie ou d'obstruction intestinale. Il existe d'autres familles où deux enfants qui n'étaient pas frères ou soeurs moururent de bronchectasie ou de pneumonie après avoir présenté de la diarrhée et une hypothyroïdie. Héréditaire, l'affection serait provoquée par un gène mendélien récessif dont les lois statistiques estiment la fréquence de 2 à 18%, d'après la statistique de LOWE, MAY et REED (10), si bien que les chances pour une famille où un cas s'est déjà présenté d'en voir réapparaître un autre est de 25%, soit une sur quatre. Parmi les jumeaux bivitellins, la fréquence fut 5 fois de 1/2, (ce qui semble exclure le rôle supposé par certains auteurs, d'un trouble alimentaire de la mère pendant sa grossesse), et 2-3 fois de 2/2, d'après D.H. ANDERSEN et R.G. HODGES (13).

ETIOLOGIE et PATHOGENIE

Nombreuses sont les hypothèses qui ont successivement été formulées pour expliquer l'étiologie et la pathogénie de la maladie fibro-kystique du pancréas. Nous citerons les principales d'entre elles:

1) L'origine inflammatoire a été invoquée par LANDSTEINER en 1905, (1). Selon les auteurs, il s'agirait d'une inflammation prénatale ou postnatale. Mais les cellules "inflammatoires" sont en partie des foyers hématopoïétiques et ne sont d'ailleurs pas rares chez des enfants, dans le pancréas et les glandes salivaires, en dehors de maladie fibro-kystique du pancréas. L'hypothèse d'une pancréatite fibro-kystique intra-utérine est d'ailleurs incompatible avec la présence de celle-ci chez un seul de 2 jumeaux. WISSLER et ZOLLINGER (14), en 1945, attribuent la pancréatite fibro-kystique chronique à un agent toxique transmis par la mère à l'enfant. L'existence de la lésion chez un seul de 2 jumeaux est aussi contre cette hypothèse.

2) On a aussi invoqué une avitaminose A. (en particulier D; ANDERSEN). Mais celle-ci devrait être prénatale, puisque la maladie est congénitale, et il semble qu'elle soit plutôt secondaire au trouble de résorption des graisses par absence de lipase pancréatique. Elle est souvent accusée et favoriserait éventuellement les infections tardives des voies respiratoires et la métaplasie épithéliale des bronches.

3) OPPENHEIMER (15) en 1940, KORUBLITH et OTANI (16) en 1949, PRINZ (17) en 1951, WERTHEMANN, GROGG et FREY (18) en 1952, pensent qu'à l'origine des lésions pancréatiques existerait une malformation congénitale consistant en agénésie, hypoplasie ou atrésie du système canaliculaire: au moyen d'une technique laborieuse de plastique, selon WURM (18 bis), NORRIS et TYSON (18 ter) décelèrent des kystes isolés en connection avec les canaux, qui n'indiquent après tout qu'une séparation secondaire dans un système canaliculaire développé, un trouble de développement ou une atrophie suivie de fibrose de remplacement. On a invoqué à l'appui de la théorie des malformations du système canaliculaire du pancréas, la fréquence de malformations telles que persistance du foramen ovale, du ductus artériosus, testicule inguinal, caecum mobile, sténose pylorique, malformations des canaux biliaires. Mais il ne semble pas que l'argument soit pertinent. Peut-être pourrait-on supposer une dégénérescence héréditaire d'un système, à savoir la partie moyenne embryonnaire du tube digestif.

4) L'expérimentation n'a pas éclairé le problème, bien que la ligature des canaux pancréatiques ait réussi à provoquer

l'atrophie avec fibrose ou lipomatose, mais les lésions ne sont pas comparables à celles qu'on rencontre dans la maladie fibro-kystique du pancréas. VEGHELYI, KEMENY et SOS (19) ont en outre provoqué la maladie fibro-kystique du pancréas en soumettant des rats à un régime spécial et à des injections de tétrachlorure de Carbone ou de toxines dysentériques. Les animaux présentaient également des lésions pulmonaires ressemblant à celles qu'on observe chez les petits malades et ces lésions étaient associées à une hypersécrétion de l'épithélium bronchique. Ces poisons ne peuvent toutefois pas être invoqués chez l'enfant. Il semble donc que la maladie puisse être produite par des causes diverses.

5) BLACKFAN et WOLBACH (20), en 1933, FARBER (21) en 1944, RINIKER (22), en 1946, et BODIAN (23), en 1953, admettent à l'origine des lésions pancréatiques et pulmonaires ou plus exactement bronchiques, une affection pluriglandulaire atteignant les glandes muqueuses des voies respiratoires, les glandes salivaires, de l'intestin, de l'utérus même, ainsi que les cellules sécrétrices des acini du pancréas, et provoquant un épaississement de leur sécrétion qui devient visqueux et adhère aux parois des canaux excréteurs, jusqu'à produire leur obstruction, et ensuite l'aplatissement de l'épithélium bordant des acini et leur dilatation kystique avec atrophie du tissu sécrétoire suivi de fibrose ou de stéatose.

L'atrophie pourrait exister en l'absence de mucopolysaccharides acides dans la lumière. Bodian qui ne pense pas que la stagnation des sécrétions puisse à elle seule expliquer l'atrophie du tissu sécrétoire, suppose qu'une substance irritante serait libérée à l'intérieur des cellules, peut-être des enzymes protéolytiques.

FARBER (21) proposa pour cette affection pluriglandulaire, le terme de "mucoviscidosis". Il attribue ce trouble de la sécrétion à des troubles de l'innervation neuro-végétative et parvint à reproduire expérimentalement la stagnation de la sécrétion pancréatique chez des chats par des substances parasymphatiques.

BAGGENSTOSS attribue aussi le trouble de la sécrétion à une prédominance du parasymphatique sur la sécrétine, mais ne put pour sa part pas provoquer la maladie chez des rats et des cobayes.

BAGGENSTOSS, POWER et GRINDLEAY, (24), en 1948 considèrent qu'une absence de sécrétine serait à la base du trouble de la sécrétion.

ANATOMO et HISTOPATHOLOGIE

Le Pancréas peut apparaître normal macroscopiquement, cependant habituellement plus petit et plus ferme. A la coupe, l'aspect peut éventuellement être finement granulaire ou nodulaire du fait de l'alternance des zones de fibrose et d'atrophie ou de microkystes. Mais, le plus souvent, à l'oeil nu, l'organe paraît normal. L'examen microscopique révèle une dilatation kystique des acini qui augmente avec l'âge. Ceux-ci sont dilatés, bordés de cellules cubiques basses, voire même aplaties. Les kystes sont dilatés et remplis par une substance anhiste, éosinophile, communiquant d'ailleurs avec les tubes de Boll et le canal excréteur lui aussi dilaté et rempli de la même substance éosinophile épaisse, stratifiée. (J. GUINAND-DONIOL) (25).

Battant en brèche la théorie de la mucoviscidosis, il se trouve que les glandes pancréatiques, contrairement aux glandes salivaires (sauf les parotides), ne sont pas des glandes muqueuses, mais séreuses et ne fournissent donc pas de mucopolysaccharides acides qui se colorent avec le réactif périodique acide-Schiff, avec la mucicarminé et par la méthode du fer dialysé selon Rinehart et Abul-Haj modifiant la méthode de Hale, ou encore par le bleu de méthylène à un pH de 4 ou moins selon la méthode de Dempsey et Singer ou au bleu d'alcan. Mais le pancréas fournit des mucopolysaccharides neutres ou des mucoprotéines donnant une réaction périodique acide-Schiff moins nette et ne prennent les autres colorations que pour quelques cellules et pas les cellules sécrétrices. C'est aussi le cas des glandes de Brunner du duodénum et de la parotide.

La méthode de Rinehart met en évidence des microlithes stratifiés soit entièrement jaunes, soit avec un grand noyau jaune-pâle et une mince coquille bleue qui se colore en rouge par la technique de Mallory (arocarmin de Heidenhain). Dans le pancréas, cependant, les cellules des canaux produisent des polysaccharides acides, dont la présence exagérée indiquerait donc une prolifération canaliculaire. (BAAR), (26).

La dilatation kystique s'accompagne bientôt d'atrophie et de fibrose en cirrhose annulaire par développement excessif du tissu conjonctif péri- et intralobulaire. Celles-ci indiquent une lésion déjà plus ancienne, tandis que la substance éosinophile se trouve en abondance aux stades jeunes de la maladie. Après 3 ans, la majorité des acini sont remplacés par de la graisse. (ANDERSEN et HODGES) (13).

Les îlots de Langerhans ne sont pas atrophiés.

J. GUINAND-DONIOL (25) a même rencontré dans 4 cas sur 6 de maladie fibro-kystique du pancréas, une hyperplasie insulaire avec prédominance des cellules alpha se colorant par la méthode de Gross-Schiltze, d'ailleurs sans hyperinsulinisme, les dites cellules n'étant pas fonctionnelles.

Les poumons présentent des lésions superposables à celles du pancréas: on y constate en effet également un épaississement des sécrétions bronchiques muqueuses qui sont à l'origine de toutes les autres lésions telles que: atélectasie et emphysème vicariant par obstruction, bronchectasies des bronches de petit et moyen calibre, sacculaires sous la plèvre; bronchite purulente, abcès, pyopneumothorax ou foyers de broncho-pneumonie par infection secondaire au staphylocoque doré. Les glandes muqueuses des bronches et de la trachée sont dilatées par des sécrétions muqueuses. Les bouchons muco-leucocytaires sont riches en lipides (J. GUINAND-DONIOL) (25).

L'avitaminose A entraîne une métaplasie squameuse de l'épithélium bronchique.

Le foie peut présenter parfois de l'hépatostéatose avec hypertrophie comme dans le cas de M. LELONG et R. JOSEPH (27) où l'organe était jaune moutarde, de surface lisse, vernissée, ponctuée de quelques suffusions hémorragiques et présentait une stéatose massive. D. ANDERSEN la cite dans 21% des cas de fibrose kystique du pancréas décédés avant l'âge de 6 mois et dans 60% des cas décédés après 6 mois. Elle reste le plus souvent sans expression clinique (28). Elle a remarqué aussi qu'elle ne se produit pas chez les enfants qui suivent un régime approprié, riche en protéines et en méthionine. Elle pourrait être due à l'absence de l'hormone lipocaique *, par sclérose du pancréas, ainsi qu'à une carence en protides et en amino-acides antistéatogènes.

L'organe présente aussi parfois de la cirrhose et de la péricholangite. Les canaux biliaires contiennent aussi des concrétions éosinophiles entourées de tissus fibreux; la vésicule biliaire peut être hypoplasiée. (D.H. ANDERSEN et R.G. HODGES) (13).

L'intestin présente diverses lésions: On trouve parfois une atrésie du grêle, conséquence d'un iléus méconial, qui se trouve au-dessous. ZUELZER en a observé un cas chez une fillette de 2 jours où l'intestin était réduit sur une longueur de 8 cm. à un diamètre de 7 mm. sous la forme d'un cordon plein, anneau musculaire totalement

* L'hormone lipocaique empêcherait la dégénérescence du foie chez les animaux (chiens) dépancréatisés.

dépourvu de muqueuse, la lumière étant comblée par du méconium avec dépôts calcaires, substance mucoïde amorphe éosinophile, cellules géantes par réaction à un corps étranger, fibroblastes et macrophages. Marcel LELONG, P. PETIT, LE TAN VINH et BORNICHE (29) qui citent le cas de ZUELZER en publient un en 1950 où le grêle présente une interruption totale du conduit sur 2 cm. avec dilatation en amont de 25 mm. Au-dessous, l'intestin de calibre irrégulier est obstrué par un ileus méconial typique. Le colon est aussi filiforme sur toute sa longueur (4 mm), renfermant du méconium. La musculature du grêle ne formait plus qu'un croissant remplacé sur le reste de la circonférence par un tissu conjonctivo-vasculaire parsemé de nombreuses calcifications. Il ne persistait aucun vestige de muqueuse intestinale. Ce processus cicatriciel ancien remontait déjà à la vie foetale. Au-dessous de l'atrésie, on observe la dilatation des glandes et la "mucose" de M. BODIAN. Le gros intestin présente en abondance des cellules à gobelet. Le duodénum et l'iléon montre une distension des cryptes de Lieberkühn avec substance éosinophile ne donnant pas la réaction des mucopolysaccharides acides (BAAR), (26). Les ulcérations intestinales et les lésions de péritonite purulente ou déjà adhérentielle font fréquemment partie du tableau anatomique de la maladie fibro-kystique du pancréas.

NADAS, COGAN, LANDING et SHWACHMAN (30) ont étudié le coeur pulmonaire, avec son hypertrophie et sa dilatation du ventricule droit, l'épaississement des parois de l'artère pulmonaire et du cône pulmonaire dilaté. Ces lésions sont à rapporter à l'obstruction pulmonaire secondaire elle-même aux lésions pancréatiques et glandulaires de l'arbre respiratoire.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Les manifestations cliniques sont très diverses et variables selon l'âge de l'enfant.

D. ANDERSEN a pu classer les symptômes en 3 types classiques qui rendent assez bien compte des diverses éventualités, étant bien entendu que les divers groupes de symptômes peuvent se rencontrer chez le même individu au cours de l'évolution de la maladie et revêtir une gravité diverse selon le régime et le traitement.

1) Iléus méconial chez le nouveau-né:

C'est la manifestation la plus précoce, (elle peut se produire les tous premiers jours de la vie) et la plus grave (elle entraîne habituellement la mort rapide). Le cas de LANDSTEINER (1) avait présenté cet accident. L'insuffisance de sécrétion du pancréas ou une sécrétion pervertie entraîne un durcissement et un épaissement du méconium auquel participerait aussi un trouble sécrétoire gastro-intestinal. L'origine du méconium est gastrique plus que duodénale ou intestinale. Il résulterait d'une production excessive de mucoprotéine anormale non digérée du fait de l'absence d'enzymes pancréatiques. Il se rencontrerait avec une fréquence de 10-15% dans les maladies fibro-kystiques du pancréas, selon SHWACHMAN et LEUBNER (31). GLANZMANN et BERGER (32), RAPPOPORT et BUCHANAM (33) et (34) ont étudié la constitution du méconium dans ces cas.

LOWE, MAY et REED (10) l'ont rencontré dans 29 cas sur 134 de maladie fibro-kystique du pancréas.

Alors que le méconium ne s'élimine pas normalement par les selles, l'enfant présente des vomissements très précoces, parfois dès la naissance, de la distension et du ballonnement abdominaux déjà à l'accouchement, une chute de poids importante *. L'examen radiologique met en évidence de nombreuses images hydro-aériques du grêle et des anses intestinales très dilatées avec un niveau liquide dans la partie moyenne et haute de l'abdomen. On aperçoit des billes méconiales donnant à la portion terminale de l'intestin grêle un aspect moucheté. La fin du grêle et le colon souvent sont d'un calibre diminué, jusqu'à l'atrésie qui est plutôt une atrophie. Il existe parfois des calcifications péritonéales témoins d'une péritonite par perforation et des brides adhérentielles lorsque l'obstruction s'est produite plus tard dans

* On perçoit souvent une masse indurée dans le quadrant inférieur droit.

la vie. La mort est parfois due à cette péritonite. Il est probable que beaucoup de cas diagnostiqués volvulus congénital sont des iléus par méconium.

L'intervention était presque toujours mortelle jusqu'aux succès de HIATT et WILSON, (35) en 1948, qui eurent 5 succès sur 8 cas. L'opération de choix est un MIKULICZ et une double iléostomie. GROSS (36), en 1953, a publié 15 succès sur 19 opérés, soit une survie dans 79% des cas. Mais la plupart des survivants ont décédé par la suite, de manifestations pulmonaires plus tardives.

2) Manifestations digestives de la première enfance:

L'enfant présente un aspect particulier, chétif, l'abdomen est augmenté de volume, météorisé et il s'installe un retard pondéral important malgré la conservation d'un bon appétit et même de la boulimie. Les selles sont abondantes, répétées, molles, pâles, graisseuses, malodorantes, adhérentes. L'haleine est fétide, voire fécaloïde. Le trouble pondéral apparaît le plus souvent avant le 10ème jour, les selles sont anormales avant le premier mois dans presque la moitié des cas selon D.H. ANDERSEN et R.G. HODGES (13), avant le 6ème mois dans 1/3 des cas. Il peut exister des oedèmes par hypo-protidémie (FANCONI), de l'avitaminose A, D, K, de l'ostéoporose, rarement du rachitisme, de la tétanie. Ces cas sont destinés à faire tôt ou tard des complications respiratoires, le plus souvent avant le 6ème mois, parfois plus tard.

3) Manifestations respiratoires:

Les symptômes pulmonaires apparaissent le plus souvent vers le 2ème - 3ème mois, dans 80 - 90% des cas la première année.

L'atélectasie et l'emphysème précèdent l'infection secondaire.

L'enfant présente de la dyspnée, de la polypnée, du stridor, de la cyanose, une toux chronique souvent paroxystique rappelant la coqueluche dont le diagnostic est parfois posé à cette occasion. L'infection respiratoire conduit à la mort en un assez bref laps de temps si elle n'est pas énergiquement traitée par les antibiotiques qui ont amélioré le pronostic sans eux fatal à brève échéance.

Avec les infections bronchiques ou broncho-pulmonaires, on constate souvent une déformation du sternum en bréchet, des doigts hippocratiques et un cœur pulmonaire, avec son hypertrophie ou sa dilatation du cœur droit qui a à lutter contre une hypertension pulmonaire. SHWACHMAN trouva ce dernier dans 8 cas sur 46, soit dans 1/6 des cas. Il se produit parfois de l'acidose respiratoire avec élévation du taux de CO₂ dans le sang.

La radioscopie décèle le plus souvent un épaississement des ombres broncho-vasculaires surtout hilaires, des images parenchymateuses micro-nodulaires, des zones d'atélectasie et d'emphysème, de la dilatation bronchique, mais l'examen des bronches au lipiodol c'est pas à recommander.

C'est de l'état pulmonaire que dépend le pronostic. La mort se produisait autrefois après quelques mois; la survie, depuis l'emploi des sulfamidés et des antibiotiques dépasse l'âge de 6-18 mois auquel se produisent le plus souvent les complications pulmonaires. La mort survient cependant le plus souvent en 3 ans par infection pulmonaire, et, bien qu'il y ait quelques adolescents en vie, l'aîné n'aurait que 14 1/2 et ces enfants n'atteignent jamais l'âge adulte. Le 45% des malades meurt encore avant 1 an (SHWACHMAN et LEUBNER) (31).

EXAMENS DE LABORATOIRE

Un certain nombre de tests ont été proposés pour établir l'insuffisance pancréatique qui peut n'exister que tardivement, et pour poser le diagnostic précocement. Nous citerons les principaux d'entre eux, empruntant la plupart des renseignements techniques au travail de H. SCHWACHMAN et H. LEUBNER (31).

La viscosité du suc duodénal est précocement anormale; elle a été étudiée par SCHWACHMAN, PATERSON et FARBER en 1950 (37). La viscosité est étudiée au viscosimètre de Ostwald; elle est encore considérée comme normale à 3', atteignant volontiers 10'.

Le tubage duodénal est effectué le malade étant à jeun depuis 8 heures, à l'aide d'un tube de Lévine no 10-12, sous contrôle radioscopique, le tube étant introduit par une narine. Le passage du pyllore est facilité par un massage de gauche à droite ou la position couchée sur le côté droit 1/4 heure. Le tube sitôt en place est fixé à la lèvre inférieure. Des spécimens sont collectés toutes les 20 minutes dans des tubes différents conservés à la glace. Le liquide est habituellement peu abondant et visqueux (3-4 ml/h; normalement il en coule 15-20 ml/h).

Dosage des enzymes pancréatiques:

Trypsine: elle est étudiée par le test de digestion de la gélatine: le liquide duodénal à des concentrations de 1/100-1/10 mélangé à une solution de bicarbonate de soude à 5%, est employé à un volume de 2 ml auquel on ajoute 2 ml d'une solution de gélatine à 5%; le mélange est conservé 1 heure à 37°C puis refroidi 1 heure au frigo. Les tubes durcis sont sans trypsine qui maintient normalement le liquide à la dilution de 1/100. En cas de mucoviscidosis, le tube peut rester solide jusqu'à la dilution de 1/1.

Mais il peut exister une maladie fibro-kystique conservant longtemps une activité trypsique normale. Les examens devront donc être répétés à trois mois de distance pour déceler une diminution de l'activité trypsique.

La chymotrypsine est plus active sur la caséine que sur la gélatine.

L'activité trypsique peut aussi plus simplement être dosée dans les selles. Normalement, les selles diluées au 1/100 digèrent la gélatine d'un film R.X., à 38° C, en 1 heure. Il est cependant possible d'avoir un test positif avec une maladie fibro-kystique ou

négatif en son absence, lors de maladie de Hirschsprung ou d'atrésie biliaire.

Ce test correspond dans 85% des cas au dosage de l'activité de la trypsine duodénale.

Amylase: elle est normalement absente les 3 premiers mois de la vie. On la détermine par la méthode de Free et Myers qui dose le sucre après digestion d'amidon (31).

Lipase: dosée par la méthode de la tributyrine, de l'huile d'olive, de la trioléine (31).

La carboxypepsidase est dosée par la méthode de Ravin et Seligman (31).

Epreuve d'aminoacidémie provoquée par ingestion de caséine: l'augmentation est nulle ou faible (épreuve de West) (31).

Hyperlipémie postprandiale et dosage des chylomicrons: l'augmentation est aussi plus faible que chez le sujet normal.

Dosage des graisses dans les fèces: 1,70 g./j (normalement: 0,39).

Dosage des protéines dans les fèces: 16,8 g/j (normal: 3,1).

Diminution d'absorption de la Vitamine A, décelée par l'absence d'hypervitaminose après surcharge.

Test de di SANT'AGNESE des électrolytes de la sueur: toujours positif chez les malades et chez tous les membres de leur famille, (frères et soeurs). Di SANT'AGNESE (38), DARLING et coll (39). SI SANT'AGNESE, DARLING et PERERA (40) ont trouvé que le Cl et le Na étaient 4 fois plus abondants dans la sueur en cas de mucoviscidosis que chez 50 enfants de contrôle. Ils soumièrent 43 cas à l'examen. Il s'agirait d'une dysfonction rénale et surrénale, indépendante des lésions pancréatiques. On récolte la sueur abdominale sur une gaze, à une température et une humidité données et on dose les électrolytes. Cl: 60-160 mEq/L (moyenne: 106 mEq/L)

normalement: 4-80 mEq/L (moyenne: 32 mEq/L).

Na: 80-190 mEq/L (moyenne: 133 mEq/L)

normalement: 10-120 mEq/L (moyenne: 59 mEq/L).

ELIACHAR (41) signale encore l'épreuve de Winternitz, d'iodurie provoquée: l'administration d'huile iodée s'accompagne d'une faible élimination d'iode urinaire et d'une élimination normale de savons iodés, alors qu'il se produit le phénomène contraire lors de maladie coeliaque.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est, en outre normale en cas de maladie fibro-kystique du pancréas, alors qu'elle donne une courbe aplatie lors de la maladie coeliaque.

MAC FARLANE (42) signale qu'on constate une baisse constante de l'antithrombine sérique dans la fibrose kystique du pancréas.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le tableau clinique, lorsqu'il est incomplet, ce qui est fréquemment le cas, surtout au début, peut entraîner le diagnostic erroné de bronchite banale, de broncho-pneumonie, de coqueluche, de tuberculose pulmonaire, si l'insuffisance pancréatique n'est pas manifeste et que les manifestations pulmonaires occupent le premier plan.

Lorsque les symptômes digestifs, l'amaigrissement et les selles abondantes et grasses sont les phénomènes qui attirent l'attention en l'absence de manifestations pulmonaires, le diagnostic différentiel est à poser avec le syndrome coeliaque.

Voici les caractères différentiels des deux maladies: *

	<u>Maladie coeliaque</u>	<u>Pancréas fibro-kystique</u>
Apparition	après 8 mois	avant 6 mois
Symptômes pulmonaires	-	+
Appétit	-	+
Crises	+	-
Iléus méconial	-	+ dans 5-10% des cas
Liquide duodénal	+	-
Viscosité "	normale	++ dans 90% des cas
Enzymes pancréatiques	normales	-
Trypsine dans les selles	normale	- dans 85% des cas
Protéines dans les selles	normales	++
Graisses dans les selles	++	++
Courbe tolérance hydrates de carbone	aplatie	normale dans 80% des cas
Digestion gélatine	normale	-
Staphylocoque doré dans rhino-pharynx	-	++
Electrolytes sueur	normaux	++
Traitement aux enzymes pancréatiques	sans effet	excellent effet

* Nous empruntons ce tableau récapitulatif à l'article de SCHWACHMAN et LEUBNER déjà cité ci-dessus (31).

TRAITEMENT

Nous considérerons successivement celui de l'iléus méconial, de l'insuffisance pancréatique et des affections respiratoires.

1) L'iléus, s'il peut bénéficier de la prostigmine et des ferments pancréatiques pour ramollir le bouchon de méconium, doit subir l'intervention. On pratiquera une iléostomie. La masse de méconium est parfois très adhérente et difficile à détacher. Rarement, elle peut être éliminée au moyen de lavements.

2) Le régime doit comporter une haute valeur en calories (le double de la normale, soit environ 150 par kilo de poids), la restriction des graisses (15-70 gr.) Le lait complet doit être remplacé par du lait homogénéisé à 40% de graisses. Il faut un régime riche en protéines (également deux fois plus que normalement, soit 5-6 gr./kilo de poids). L'insuffisance pancréatique doit être suppléée par l'administration de pancréatine à chaque repas. On peut la prescrire sous forme de granules, de poudre, de capsules, de tablettes. On constatera souvent qu'elle entraîne une diminution de l'appétit parallèle à une meilleure absorption des aliments. Le dosage de la trypsine dans les selles retrouve des valeurs normales et le poids de l'enfant peut à nouveau progresser.

Le régime alimentaire comportera également beaucoup d'hydrates de carbone, sous forme de fruits et de sucre, peu de céréales et d'amidon.

On ajoutera bien entendu la vitamine A souvent déficiente du fait de son caractère liposoluble, et on l'administrera volontiers sous forme hydrosoluble. Si le temps de prothrombine est allongé, on y joindra avantageusement la vitamine K.

MARCEL LELONG et R. JOSEPH (27) recommandent un régime substantiel pauvre en cystine, riche en protides antistéatogènes et en particulier en méthionine, qui aide au clivage des protides alimentaires.

3) L'infection des voies respiratoires non traitée s'aggrave, récidive et conduit infailliblement tôt ou tard à la mort. C'est donc, comme nous l'avons déjà dit, essentiellement de son traitement que dépend réellement le pronostic *quoad vitam*.

Pour liquéfier le mucus épaissi dans les bronches, on peut essayer la trypsine, la ribonucléase, des iodures et lors de bronchectasies, le drairage postural.

En cas d'allergie, lorsque la respiration est rapide,

sifflante, superficielle et surtout lorsqu'on apprend l'existence d'une allergie familiale, on peut aussi recourir à l'éphédrine.

Mais, c'est les antibiotiques qui donnent les seuls bons résultats lorsque les voies respiratoires sont déjà infectées, ce qui ne tarde guère à se produire. On peut même avantageusement les donner préventivement et de façon continue, pendant des années, selon SCHWACHMAN et LEUBNER (31); RYERSBACH se fait par contre l'avocat de leur usage discontinu, ayant expérimenté ce mode d'administration avec des résultats semblables à l'administration continue. Il est de première importance que le diagnostic soit fait le plus tôt possible et d'instituer alors le traitement immédiatement, les cas d'infection ancienne ne guérissant pas aussi bien.

On emploiera indifféremment l'auréomycine ou la terramycine à la dose de 5-20 mgr/kg et par jour, la toux diminue habituellement et disparaît même, mais elle peut réapparaître sitôt qu'on essaie de cesser la médication.

La pénicilline est volontiers donnée sous forme d'aérosols ainsi que la streptomycine, dans les cas légers, 3-5 fois par jour pendant 4-6 semaines, aux doses respectives de 50.000 U d'Oxford et de 50 mgr.

Ce n'est qu'en 1949, avec l'introduction des antibiotiques polyvalents qu'on a pu constater l'allongement de la survie moyenne qui a alors passé de 12,5 mois à 45 mois.

CAS PERSONNELS

Nous avons trouvé deux cas de maladie fibro-kystique du pancréas chez de jeunes enfants, que nous allons décrire maintenant.

Que Monsieur le Professeur Gautier et Monsieur le Docteur Martin Du Pan, à l'obligeance desquels nous devons les observations de ces deux petits malades qui furent soignés respectivement à la Clinique de Pédiatrie et à la Clinique des Nourrissons du Dr. Martin Du Pan, trouvent ici l'expression de notre gratitude.

Enfant P.L.: garçon né le 27.5.1956, de parents en bonne santé. Premier enfant; poids à la naissance: 3 kg.300.

L'enfant entra à la Clinique de Pédiatrie le 16.8.56, âgé de 7 semaines, en bon état de nutrition, afébrile, mais avec, depuis 5 jours des vomissements graisseux en jet, après le repas, une grande pâleur et une toux sèche fréquente, parfois quinteuse, accompagnée de l'expectoration d'une mousse blanchâtre, glaireuse qui remplit la bouche, de battement des ailes du nez et de tirage sous costal intense. On ne constatait pas alors de cyanose. L'enfant se tenait en outre en position permanente d'opisthotonos.

L'auscultation pulmonaire décèle des râles fins au sommet gauche, sans qu'on y perçoive de matité.

L'examen radioscopique montre une opacité qu'on interprète comme un voile pleural médiastinal ou plus vraisemblablement comme une atélectasie avec rétraction homolatérale du médiastin. L'ombre se prolonge à l'extérieur en image de sissurite gauche. Cette image ne subira que peu de modifications au cours du séjour en clinique.

Le diagnostic hésite d'abord entre une pneumonie, une atélectasie par aspiration et une pleurésie médiastinale.

L'examen du sang indique une forte leucocytose qui de 26.700 passe à 32.000 pour atteindre 50.000, le 28.8.56, avec une polynucléose et une déviation à gauche. Les polynucléaires passent eux-mêmes de 40% le 23.8 à 60% le 28.8. Dans la suite la leucocytose diminuera et oscillera entre 15 et 20.000. La polynucléose descendra parallèlement pour se tenir à 25-30%.

L'enfant est toujours resté afébrile, à part des

clochers thermiques à 38°.

Le liquide céphalo-rachidien est normal, les cutiréactions sont négatives.

Les multiples cultures des expectorations ont d'abord révélé des coques Gram +, puis d'une façon quasi-constante, des staphylocoques dorés que l'antibiogramme montra sensibles à la chloromycétine et à l'auréomycine, du pyocyanique et des levures.

L'épreuve du film de gélatine, le 8.9.56, indique une digestion protéolytique par les selles à la dilution de 1/50. On n'a pas pratiqué l'examen du suc duodéal.

Une courbe d'électrophorèse des globulines pratiquée à l'entrée était normale.

La flore microbienne intestinale était normale, à colibacilles non pathogènes et à entérocoques.

Le traitement eut recours à peu près à tous les antibiotiques: la Pénicilline 2 fois 300.000 U, puis l'érythromycine: 200 mgr, l'achromycine, la chloromycétine, l'omnacilline; puis on donna le prednisone et la Mycostatine, sans amener de nets changements cliniques ni dans les examens de laboratoire, sinon toutefois la baisse de la leucocytose et de la polynucléose, un éclaircissement de l'opacité et une régression de la dyspnée.

Le 28.8.56, l'expectoration devint muco-purulente, tandis que la température montait à 38,3. Le 30.8, la scopie décèle deux foyers d'opacité au sommet gauche.

Le 28.9, l'état s'aggrave subitement: il se produit un pneumothorax partiel du sommet gauche, l'enfant se cyanose, la dyspnée augmente. On constate en outre à l'examen radioscopique des traînées broncho-vasculaires vers la base droite.

Le 30.9, on tente une lobectomie supérieure gauche et l'enfant décède quelques heures plus tard.

L'autopsie pratiquée à l'Institut pathologique de Genève (Professeur E. Rutishauser) fournit les renseignements suivants:

L'enfant très athrepsique et très pâle semble être âgé de 2 mois. L'abdomen est très ballonné avec 50 cc. de liquide d'ascite clair, l'estomac, le grêle et le colon sont très météorisés.

Le panicule adipeux sous-cutané à disparu et l'amyotrophie est importante.

Le pancréas est petit, lobulé, la coupe présente des points violacés de stase. La lumière de presque tous les acini est ouverte ou même franchement dilatée avec des aspects thyroïdiens; les flots sont d'aspect normal.

Stéatose hépatique discrète à fines gouttelettes, oedème des espaces de Dissé, cellules de Kupfer tuméfiées avec accumulation de pigment brun, espaces de Kierman peu modifiés, si ce n'est que dans un espace porte, les cellules des canalicules biliaires sont trop cylindriques et secrètent trop de mucus, qui encombre les canalicules biliaires.

Rate d'hémolyse et septique: pas de pulpe blanche visible.

Les plèvres ne contiennent pas de liquide.

Le lobe supérieur gauche du poumon, la pièce opératoire a des lobules atélectasiés avec quelques mailles d'emphysème, centrées par des bronches très dilatées à parois épaisses, recouvertes d'un épithélium extrêmement haut, mucipare, cylindrique, sérié, contenant souvent du pus et des cellules desquamées parfois enrobées dans un mucus filant qui se colore en bleu à l'Hématoxyline-Eosine. Les bronches sont souvent nécrosées. Le lobe inférieur présente la même image.

Le poumon droit présente aussi de la bronchiolite purulente avec des glandes en hypersécrétion avec image de rétention intra et extracellulaire.

Le coeur ne présente qu'une dilatation modérée de l'oreillette droite sans que le ventricule droit soit hypertrophié. Oedème interstitiel du myocarde, par endroits sous-endocardique.

Le diagnostic de pancréatite fibrokystique ou dysporie de Glanzman se trouve donc confirmé, par ses manifestations pancréatiques et broncho-pulmonaires classiques.

En résumé, un enfant de 7 semaines est pris subitement de vomissements en jet post-prandiaux et de toux sèche, parfois quinteuse s'accompagnant de dyspnée. L'examen radioscopique révèle une atélectasie massive du lobe supérieur gauche avec une image de sissurite. La leucocytose avec polynucléose, mais sans température, indique l'infection. Les cultures mettent en évidence le staphylocoque aureus dans les expectorations.

L'épreuve de digestion trypsique de la gélatine par les selles n'est pas concluante pour une insuffisance pancréatique.

Un traitement intensif et prolongé à divers antibioti-

ques fait diminuer momentanément la dyspnée et éclaircit l'opacité du sommet gauche, mais l'état s'aggrave subitement et l'enfant qui a fait un pneumothorax (par ponction ?), meurt à la suite d'une tentative de lobectomie. L'autopsie révèle des lésions de fibrose kystique du pancréas et de bronchiolite purulente avec atélectasie et emphysème pulmonaire; les glandes sous-muqueuses bronchiques sont en hypersécrétion. Le foie présente un léger degré de stéatose hépatique. Météorisme intestinal et liquide d'ascite.

La petite F.G., née le 22.5.54 a passé le mois de mars à la Clinique des Nourrissons de Pinchat (Dr. MARTIN DU PAN).

Ses deux soeurs aînées, jumelles de 10 ans, sont en bonne santé, mais une autre fillette est décédée à l'âge de 4 mois de troubles digestifs chroniques résistant à toute thérapeutique. Il existe en outre, dans la famille, des maladies allergiques (eczéma, urticaire, rhume des foins).

La grossesse et l'accouchement furent normaux. L'enfant pesait 3100 gr. à la naissance. Nourrie au sein 15 jours seulement, elle reçut ensuite du lait Guigoz pendant 2 mois, du lait Ursa pendant 3 semaines, de l'Elédon pendant un mois et du lait de femme du Lactarium, pendant 3 mois, car l'enfant ne digérait ni graisses, ni farineux, puis du Pelargon orange avec de l'Elonac et de la farine lactée le soir, et enfin de la végumine. On passe ensuite au Pelargon vert, pour revenir au Pelargon orange, mais malgré tous ces changements, l'enfant ne prospère pas et on lui donne du yoghourt et des carottes très sucrées, avec de la farine lactée le soir.

L'enfant émet en général deux selles très volumineuse par jour.

On ajoute à son régime de l'Abidec, du Protovit ainsi que des acides aminés (Nesmida).

Le sommeil est mauvais et elle souffre d'accès de toux le soir et au petit matin. L'enfant n'a jamais eu de fièvre; elle pleurniche souvent.

L'examen des selles montre, le 23.3 que les graisses et les farineux sont assez bien digérés, mais le 30.3, les graisses ne le sont plus, tandis que les farineux restent bien digérés.

Un examen du film de gélatine soumis au contact des selles, indique qu'il ne se produit pas de digestion trypsique.

Par la suite, l'enfant émet encore des selles volumineuses et mal digérées, signalant de façon typique, une insuffisance massive des ferments pancréatiques.

Une radioscopie décèle un gros infiltrat au sommet droit, qui descend presque jusqu'à la région hilare. Les deux sinus sont libres. Il y a une petite réaction exsudative au niveau de la plage pulmonaire gauche moyenne et parahilaire droite. L'infiltrat du sommet droit ne présente pas une structure homogène et il se pourrait même qu'il s'y trouve une petite excavation.

Le coeur et les gros vaisseaux n'offrent aucune particularité.

L'aspect est dystrophique, les cheveux sont rares et secs. La gorge est légèrement rouge, l'abdomen est un peu météorisé, le foie et la rate ne sont pas palpables.

L'étude clinique de cet enfant athrepsique souffrant de troubles digestifs précoces dès le sevrage, avec un ventre météorisé et une mauvaise digestion des graisses, des farineux et des protides, et atteinte de toux sur la base d'un infiltrat pulmonaire sans température, montre assez clairement qu'elle est atteinte d'une pancréatite fibro-kystique.



Cette photo permet de comparer l'enfant athrepsique et pleurnichant avec un autre enfant du même âge.

CONCLUSION

Maladie familiale sous la dépendance d'un caractère mendélien récessif, la maladie fibro-kystique du pancréas ou mucoviscidosis jusqu'en 1938, n'était découverte çà et là qu'inopinément à l'autopsie et ce n'est que depuis l'étude magistrale de DOROTHY ANDERSEN qui parut en 1938, qu'elle commence à être diagnostiquée du vivant de l'enfant. Encore fallut-il attendre l'introduction des antibiotiques polyvalents en 1947, non pour voir se transformer radicalement un pronostic jusqu'alors fatal à plus ou moins brève échéance (la survie n'était en moyenne que de 12 mois), puisqu'il reste encore exceptionnel que ces petits malades dépassent l'âge de 5 ans, mais pour voir au moins la durée de survie atteindre 4 ans en moyenne.

Comme le traitement est d'autant plus efficace qu'il est institué plus tôt, il est donc de toute importance que le pédiatre ait une connaissance suffisante des divers aspects sous lesquels la maladie peut se présenter à lui:

1) iléus méconial à la naissance ou peu de jours après, qu'on peut aujourd'hui opérer par iléostomie avec des chances de succès de 80%;

2) troubles digestifs de la première enfance prenant le masque d'un syndrome coeliaque (selles fréquentes, molles et grasses, ballonnement abdominal, hypothyroïdie prononcée et mauvaise digestion tryptique de la gélatine). Un régime pauvre en graisses mais de haute valeur calorique grâce à la richesse en hydrates de carbone et en protéines, peut les améliorer, avec l'aide immédiate de la pancréatine et l'adjonction favorable de vitamine A et de méthionine;

3) enfin, un syndrome broncho-pulmonaire tenace et récidivant consistant en obstruction bronchique par des sécrétions muqueuses adhérentes provoquant de la dyspnée et de la toux parfois quinteuse bientôt compliquée d'infection secondaire au staphylocoque doré heureusement sensible au début aux antibiotiques qui doivent être administrés de façon précoce et continue si possible.

Devant une diarrhée précoce parfois grasseuse entraînant un trouble du développement pondéral, surtout lorsqu'apparaît une 'oux dyspnéique avec expectoration muco-purulente qui se prolonge, le pédiatre doit donc envisager une dysporie de Glanzman ou mucoviscidosis et soupçonner l'existence d'un pancréas fibro-kystique. Il a le devoir impérieux d'en chercher la confirmation dans l'examen du suc déodéal visqueux, l'activité tryptique réduite des selles sur un film de géla-

tine et l'augmentation des électrolytes de la sueur. Car un régime approprié, la pancréatine de substitution et l'usage intensif des antibiotiques lui permettront alors de prolonger de quelques années une petite existence, il est vrai chétive et vouée, hélas, à une mort prématurée.

Nous avons pu disposer, pour illustrer ce travail d'un cas typique dont l'autopsie assura malheureusement le diagnostic et d'un autre cas vraisemblable accompagné d'un cliché, par comparaison assez significatif.

Puisse ce modeste travail contribuer à familiariser les pédiatres de langue française avec une affection clinique longtemps non-reconnue et dont une littérature essentiellement américaine (bien qu'en Suisse, FANCONI et GLANZMAN aient fait progresser sa connaissance), n'a peut-être pas encore assez diffusé l'indispensable connaissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. LANDSTEINER, K.: Zbl. allg. Path. Anat. 1905, 16: 903.
2. DE LA JAEMLAY: cité par J. GREENBERG: Yale J. Biol. Med. 1933, 6: 121.
3. GARROD, A.E. et HURTLEY, W.H.: cité par MERMER, T.B., BOSMA, J.F., et MOSS, A.J.: Cystic Fibrosis of the Pancreas. Minnesota, 29: 429, 1946.
4. PARMELEE, A.H.: The pathology of Steatorrhea, Am. J. Dis. Child. 50: 1418-1428, 1935.
5. FANCONI, GUEHLINGER, E. et KNAUER, C.: Das Coeliakiesyndrome bei angeborenen zystitisscher Pancreasfibrimatose und Bronchektasien, Wien. Med. Wochnschr., 27-28: 1936.
6. ANDERSEN, D.: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to coeliac disease. Am. J. Dis. Child. 1936, 56: 344.
7. FARBER, S.: Pancreatic insufficiency and the Celiac syndrome. New Engl. J. Med. 1943, 229: 653; Arch. Path. 1944, 37: 238. J. Pediat. 1944, 24: 387. Some organic digestive disturbances in early life: J. Michigan, M. Soc. 44: 587, 1945.
8. MAY, C.D. & LOWE, C.U.: Treatment of fibrosis of the pancreas in infants and children: Pediatrics 1: 159, 1948.
9. GLANZMANN, E.: Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris (Ann. Paediat. 166: 289 (1949)).
10. LOWE, C.U., MAY, C.D. & REED, S.C.: Fibrosis of the Pancreas in infants and children. A statistical study of Clinical and Hereditary Features. Am. J. of Diseases of Children, 78: 349-374, 1949.
11. BODIAN, M.: Fibrocystic disease of the Pancreas: Arch. Dis. Child. 21: 179, 1946.
12. ANDERSEN, D.H.: Cystic fibrosis of the Pancreas: The Practice of Pediatrics, Brennemann, 1948, Chap. 29 A, vol. I.
13. ANDERSEN, D.H. & HODGES, R.G.: Celiac Syndrome. V. Genetics of Cystic Fibrosis of the Pancreas with a consideration of Etiology: Am. J. Dis. of Children, 1946, 72: 62.

14. WISSLER, H. & ZOLLINGER, H.U.: *Helv. paediat. acta* 1945, 1: suppl.
15. OPPENHEIMER, E.H.: Congenital atresia of the Pancreatic Duct ¹.
with cystic fibrosis of the Pancreas. *Arch. Path.* 29:
790, 1940.
16. KORUBLITH, B.A. & OTANI, S.: Meconium Ileus with congenital Steno-
sis of the main Pancreas Duct. *Am. J. Path.* 5: 249,
1949.
17. PRINZ, FR.: *Beitr. path. Anat.* 1951, III: 313.
18. WERTHEMANN, A.; GROGG, E. et FREY, W.: *Virchow's Archiv* 1952, 321:
411.
- 18bis WURM, H.: *Z. Kinderheilk.* 1927, 43: 286.
- 18ter NORRIS, R.F. & TYSON, R.M.: *Amer. J. Path.* 1947, 23: 485.
19. VEGHELYI, P.V., KEMENY, Z.T. & SOS, J.: *Amer. J. Dis. Child.* 1950,
79: 65, 846. *Ibid.* 80: 390.
20. BLACKFAN, K.D. et WOLBACH, S.B.: Vitamin A Deficiency in Infants:
Clinical and Pathological Study. *J. Pediat.* 3: 679,
1933.
21. FARBER, S.: *Arch. Path.* 37: 238; *J. Pediatrics* 24: 387, 1944.
22. RINIKER, P.: Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familia-
ris (Glanzmann). Cystische Pankreasfibrose. *Ann. Paed.*
166: 314, 1946.
23. BODIAN: *Fibro-cystic Disease of the pancreas*, London, 1953.
24. BAGGENSTOSS, A.H., POWER, M.H. & GRINDLEY, J.H.: *Pediatrics* 1948,
11, 435.
25. GUINAND-DONIOL, J.: Six cas de dysporie entéro-broncho-pancréati-
que. (Fibrose kystique congénitale et familiale du
pancréas) Thèse, Genève, 1949.
26. BAAR, H.S.: Fibrocystic disease of the pancreas. *The Lancet* 265:
11, VII, 1953, p. 80.
27. LELONG, M., JOSEPH, R., LE TAN VINH & BOUVATHIER: Fibrose kystique
du pancréas et hépatostéatose massive. *Arch. franç. de
Pédiatrie*, T. VII, 1950, p. 234-240.

28. ANDERSEN DOROTHY: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to coeliac disease, a clinical and pathological study. *Am. J. of Diseases of Children*, vol. 56, No 2, p.344-399, 1938.
29. LELONG, M., PETIT, P., LE TAN VINH et BORNICHE: Fibrose kystique du Pancréas, Iléus méconial et atrésie du grêle. Etude anatomo-histologique. *Arch. franç. de Pédiatrie*, T. VII, No 3, 1950, p. 225- 233.
30. NADAS, A.S., COGAN, G., LANDING, B.H. & SCHWACHMAN, H.: Studies in Pancreatic Fibrosis Cor Pulmonale: Clinical and Pathological observation. *Pediatrics* 10: 31, 1952.
31. SCHWACHMAN, H. & LEUBNER, CATZEL, P.: Mucoviscidosis. *Advances in Pediatrics*, vol. VII, 1955, p. 249-323.
32. GLANZMANN, E., BERGER, H.: Uber Meconiumileus, *Am. paediat.* 175: 33, 1950.
33. RAPPOPORT, S. et BUCHANAM, D.J.: Composition of meconium: Isolation of blood-group specific polysaccharides; Abnormal composition of meconium ileus. *Science* 112: 150, 1950.
34. BUCHANAM, D. et RAPPOPORT, S.: Chemical comparaisn of normal meconium and meconium from a patient with meconium ileus. *Pediatrics* 9: 304, 1952.
35. HIATT, R.B. & WILSON, P.E.: Celiac Syndrom: VIII Therapy of meconium ileus. Report of eight cases with a review of the litterature, *Surge Gynec. & Obst.* 87: 317, 1948.
36. GROSS, R.E.: The surgey of infancy and Childhood (Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1953, Ch. 13.
37. SCHWACHMAN, H., PATERSON, P.R., & FARBER, S.: The significance of altered viscosity of Duodenal Content in Pancreatic Fibrosis (Mucoviscidosis), presented before the American Pediatric Society, French Lick, Ind. May, 9, 1950.
38. DI SANT'AGNESE, P.A. et al.: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 12: 549, 1953.
39. DARLING, R.C. et al.: Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. *Am. J. M. Sc.* 225: 67, 1953.

40. DI SANT'AGNESE, P.A., DARLING, R.C. & PERERA, G.A.: Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. *Am. J. Med.* 15: 777, 1953.
41. ELIACHAR, E.: La maladie fibro-kystique du pancréas: La Semaine des Hôpitaux, 1953, 11 avril, no. 28-1, 1773, p. 47.
42. MAC FARLANE: Serum antithrombine level in fibrocystic disease of the pancreas. *Lancet*, 2: 311, 1953.

